

Mukozit

Figen ATALAY

Kanser ve kemoterapiye bağı akut (mukozit, tükürük değişiklikleri, tat alma değişiklikleri, enfeksiyonlar ve kanama) ve geç (mukozal atrofi ve kserostomi) oral komplikasyonlar sıktır (1).

Mukozit bütün gastrointestinal sistem (GİS) mukozasının ülserasyonu ve enflamasyonu ile karakterizedir, üstelik enfeksiyon eklenmesiyle hayatı tehdit edebilen patolojik enflamatuvar bir süreçtir. Kanser tedavisinin etkileri en fazla hızlı proliferasyon özelliği olan hücrelerde ortaya çıktığından, oral mukozitler kemoterapi ve radyoterapinin sık görülen bir komplikasyonudur. Bunun doğal sonucu olarak konağa ait hızlı çoğalan hücre popülasyonlarını içeren normal dokular da hasar görebilmektedir. Mukoza membranlarının mitotik indeksi yüksektir ve dolayısıyla hızlı epitel hücre döngüsüne bağlı olarak KT ve RT'nin yan etkilerine duyarlıdır (1,2).

Mukozitler kemoterapinin intravenöz uygulanmasından yaklaşık 1 hafta sonra ortaya çıkar ve genellikle 21 gün sonra iyileşir (2). Gerek kemoterapi gerekse radyoterapi hem DNA hasarı oluşturarak hem de DNA dışı hedefleri doğrudan etkileyerek serbest oksijen radikal oluşumunu uyarır. Bu uyarı sonucunda çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin yapımı artar. Sonuçta da doku hasarı ve ülserasyon gelişir ve mukozal bakteriyel kontaminasyona açık hale gelir (3).

Mukozit gelişiminde patolojik olaylar dört aşamada gerçekleşir (4):

- I. *Enflamatuvar/vasküler faz*: Kemoterapi uygulamasından sonra, herhangi bir klinik ve belirgin bir patolojik görünümün olmadığı dönemdir.
- II. *Epitelial faz*: Kemoterapinin 4.-5. gününde, vaskülaritedeki artış nedeniyle eritem ve epitelde atrofi gelişir. Konuşma, yutma, çiğneme gibi aktiviteler azalır, günden güne mikrotravmalarla ülserler gelişir.
- III. *Ülseratif faz/bakteriyolojik faz*: Tedavinin ilk haftasını takiben ortaya çıkar; bu döneme psödomembranoz faz da denilmektedir. Epitelin kaybı sonucunda

eksüdasyonlu psödomembranlar ve ülserler oluşur. Bu sırada eşlik eden nötropeni, hasarlı mukoza üzerinde özellikle gram negatif bakteri ve maya mantarlarının yerleşmesini kolaylaştırır.

IV. *İyileşme fazı*: 12.-16. günler arasında olur. İyileşme hızını belirleyen faktörler epitelin çoğalma hızı, hematopoetik toparlanma, bölgesel mikrofloranın yeniden oluşma hızı ve yara iyileşmesini etkileyen enfeksiyon veya mekanik bir tahrişin varlığıdır.

Risk Faktörleri

Mukozit gelişimini etkileyen faktörler kemoterapi protokolü, radyoterapi uygulanan alanın baş ve boyun bölgesine olan uzaklığı ve hastayla ilişkili nedenler olabilir (5-8). Mukozit gelişimi ve derecesi gerek kullanılan ilaca, gerek verilen doza, gerekse hastanın toleransına göre farklılık gösterir. Ciddi oral mukozit ve ciddi diyare, platin bazlı ikili ilaç alan akciğer kanserli hastalarda eşzamanlı radyoterapi uygulansa bile nadirdir (**Tablo 1**) (9).

Tablo 1: Bazı Kemoterapi Rejimlerinde Grad 3-4 Mukozit ve Diyare Riski				
Rejimler	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Grad 3-4 oral mukozit riski (%)	Grad 3-4 diyare riski (%)
Akciğer kanserli bütün olgular	49	4750	0,79	1,38
Platinum+paklitaksel	16	2009	0,49	1,59
Platinum+paklitaksel (düşük doz)	1	49	1,02	1,02
Platinum+ paklitaksel+diğer				
Platinum+dosetaksel	1	38	1,32	1,32
Platinum+paklitaksel+diğer	7	451	1,47	2,80
Platinum+dosetaksel+diğer	1	83	0,60	0,60
Gemsitabin+platinum	18	1476	1,08	1,08
Gemsitabin+paklitaksel	2	109	1,84	3,69
Gemsitabin+vinorelbin	1	67	0,75	2,99
Vinorelbin+paklitaksel	1	175	0,29	0,20
Vinorelbin+platinum	1	203	0,25	0,25

Hedefe yönelik tedavi alan hastalarda da mukozit gelişebilmektedir. Setuksimab ve erlotinib gibi epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) inhibitörü kullanan hastalarda %10-20 oranında mukozit gelişebilmektedir (10,11).

Mukozit gelişiminde, kullanılan ilaç türünün yanı sıra veriliş dozu, eşzamanlı radyoterapi uygulanmaları da etkili olmaktadır. Bunun dışında hastalara verilen oksijen tedavisi, antikolinerjikler ve steroidler de ağızda kuruluk yaparak, salya akışını azaltıp dolaylı olarak mukozite neden olabilecek destek tedaviler olarak ifade edilmektedir.

Hastanın bireysel özellikleri de mukozit görülme sıklığını ve şiddetini etkilemektedir. Bu özellikler arasında hastanın yaşı, beslenme durumu, yetersiz ağız bakımı alışkanlığı, dişlerinin durumu, sigara/alkol kullanımı ve immün sistem yetersizliği mukozit gelişme riskini etkilemektedir (5,6,12).

Klinik Belirtiler

Genellikle tedaviden sonraki bir hafta içinde toksisite zirve yapar. Mukozitin derecesi ağızda hafif yanmadan ciddi erozif ülserlere ve oral beslenme bozukluğuna kadar değişebilir. Başlangıçta yumuşak dokuda eritem gözlenirken zamanla düzgün sınırlı kabarık beyaz plaklar ve mukozal soyulmaya bağlı yüzeyel ülserler görülür. Birlikte ortaya çıkan nötropeni de bu bölgelerden bakteriyel kontaminasyon ve sepsis gelişimine zemin hazırlar. Mukozit genellikle kendi kendini sınırlar ve genellikle 10-14 günde iyileşir (1,5).

Mukozitin Evrenlenmesi

Oral mukozit değerlendirilmesi için değişik skalalar kullanılmaktadır. En sık kullanılan skalalardan biri National Cancer Institute Common Terminology kriterleridir (**Tablo 2**) (13).

Enfeksiyöz Komplikasyonlar

Gerek oral mukozal bariyerin bozulması, gerekse azalmış mutlak nötrofil sayısı çeşitli bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlara zemin hazırlar. Nötropenik hastalarda ve özellikle transplantasyon uygulanan hastalarda mukozit nedenli oral enfeksiyonlardan en sık rastlanılanı oral "kandidiazis"tir. İkinci sıklıkta gözlenen enfeksiyöz ajan ise "herpes simpleks"tir. Yüzeyel orofaringeal kandidiazis, topikal nistatinle tedavi edilebilir (14,15).

Tablo 2: Mukozit Evreleri

Evre 1	Asemptomatik veya hafif semptomlar Müdahaleye gerek yok
Evre 2	Orta derecede ağrı, beslenmeyi bozmuyor Diyet modifikasyonu gerekli
Evre 3	Şiddetli ağrı Oral beslenmeyi bozmakta
Evre 4	Hayatı tehdit eder tarzda Acil girişim şart
Evre 5	Ölüm

İdeal Mukozit Yönetimi

Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi klinisyenler, diş hekimleri, onkoloji hemşireleri ve beslenme uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından yapılmalıdır.

Tedavi Öncesi Ağız ve Diş Bakımı

Profilaktik ağız bakımı

Onkolojik tedavi öncesi ayrıntılı bir ağız muayenesiyle mevcut veya kanser tedavisi sırasında sorun çıkaracağı düşünülen hastalıklar ile durumların tedavisi, kanser tedavisine bağlı olarak gelişen ağız içi komplikasyonları en aza indirecektir. Kemoterapi öncesi yapılan oral hijyen protokollerinde diş kökü değerlendirilmesi, çürük tedavileri ve gerekiyorsa endodontik tedavilerin yer alması önerilir.

Önleyici Yaklaşım

Mukoziti Önleme

Kemoterapi ile ilişkili mukoziti önlemek veya azaltmak için çeşitli stratejiler vardır. Ancak bunlardan çoğunun yararı sınırlıdır. Toplam 10,514 randomize olgunun katıldığı 131 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, mukozitin önlenmesi veya şiddetinin azaltılması bakımından plaseboya göre 10 uygulama, istatistiksel olarak zayıf da olsa, yararlı bulunmuştur (16):

- Aloe vera
- Amifosfin
- Kriyoterapi
- G-CSF
- İntravenöz glutamin
- Bal
- Keratinosit büyüme faktörü
- Lazer

- Polimiksin/tobramisin/amfoterisin antibiyotik pastil
- Sukralfat

MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society for Oral Oncology) kılavuzunda da oral kriyoterapi, palifermin ve düşük doz lazer tedavisinin yararlı olduğu belirtilmektedir (17).

Özellikle bolus tarzda 5 fluorourasil kullanan hastalarda mukozit önemli bir sorundur ve çeşitli çalışmalarda oral buz uygulamasının vazokonstrüksiyonu uyarak kısa etki süresi boyunca bu ilacın oral yan etkilerinden koruma sağladığı gösterilmiştir. Her ne kadar veriler sınırlı olsa da, kriyoterapinin yüksek doz melfalan uygulamasından sonra gelişen mukoziti önlemede de etkili olduğu bildirilmiştir (16,17).

Palifermin bir rekombinan keratinosit büyüme faktörüdür ve epitelyal hücrelerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır. Değişik çalışmalarda, yüksek doz tedavi ve kök hücre nakli uygulanan hastalarda kemoterapi ile birlikte palifermin uygulamasının mukozitin ağırlığını ve süresini azalttığı gösterilmiştir (16-18).

Glutamin, hızlı çoğalan hücrelerin nükleik asit sentezi için öncü bir aminoasittir. Parenteral glutamin tedavisinin mukoziti önlemede yararı kesin olarak gösterilememiştir. Oral glutaminin yararı konusunda çelişkili bilgiler vardır. Biyoyararlanımının daha yüksek olduğu oral L-glutamin (saforis) formülasyonlarının mukozit ağırlığını azaltmada etkili olduğu kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir (17). Sadece tek bir çalışmada olumlu sonuç bildirilmiş olması nedeniyle günümüzde uluslararası kılavuzlarda rutin olarak önerilmese de, kemoterapi sonrası ciddi mukozit geliştiren hastaların tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir.

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu uygulanan hastalarda tedavi öncesi helyum-neon lazer uygulamasının mukoziti azalttığı saptanmıştır (18).

Diğer profilaktik yaklaşımlardan hematopoetik koloni uyarıcı faktörlerin (CSFs) kemoterapiye bağlı mukoziti engelleme ve mukozit şiddetini azaltma etkisi vardır. Ancak yüksek maliyeti nedeniyle günlük pratiğe girmemiştir (19). Klorheksidin mukozit insidansında ve şiddetinde azalma sağlar (20).

Oluşmuş Mukozitlerin Tedavisi

Mukozit tedavisinde amaç

- Mukozaların bakımı (temiz ve ıslak tutulmalı)
- Enfeksiyonun tedavisi
- Yeterli sıvı ve gıda alımının sağlanması

Oral Mukozitte Önlem ve Tedavi

Oral bakım, topikal mukoza koruyucular, topikal ve/veya sistemik analjezik-anestezikler, E vitamini ve kapseisin bazı olgularda semptomatik iyileşme sağlar.

- Günde 2-3 kez yumuşak fırçayla diş fırçalama
- Hafif gargaralar: SF, sodyum bikarbonat solüsyonu her 2-3 saatte bir yapılır
- Antimikrobiyal gargaralar: Klorheksidin (Klorhex) ve povidon iyot (Batikon), günde 3-4 kez birkaç dakika
- Ağrıyı azaltmak için %2'lik lidokain ve magnezyum hidroksit solüsyonu (Mucaine) karışımı kullanılır.
- Topikal olarak kullanılan bir diğer ajan, içinde alkol ve gliserin bulundurmeyen morfin solüsyonlarıdır.
- Anestezik ile sukralfatın (bariyer oluşturucu) (Antepsin, Peptiliz) birlikte kullanımı, ağrı gidericiye olan ilaç ihtiyacını azaltır.
- Karışım solüsyonu olarak Difenhidramin 10 cc + jetokain amp 20 mg/1 cc + Mucaine 10 cc kullanılmaktadır. Yutulmamalı ve yemekten 30 dakika önce uygulanmalıdır.
- Jetokain yerine Aritmal ampül ve mukain yerine Talcid kullanılabilir.
- Ayrıca novokain 0.3 gr ve gliserin 30 gr karışımı sık kullanılmaktadır.
- Benzidamin (Tantum, Tanflex, Benzidan) topikal analjezik içerikli gargara.
- KT sonrasında ağız florasında Gram (+) etkenlerden Gram (-)'lere geçiş olmaktadır. Gram (-) etkenli mukozitler daha kötü gidişlidir. Antibakteriyel içeren gargaralar çok önerilmez. Ancak mukozit sonrasında bozuk dokuda mantar yerleşmişse tedavide antifungallerden yarar sağlanır. En sık oral nistatin ve flukanazol kullanılmaktadır.
- Kepivance™ (palifermin) KT ve RT'ye bağlı olarak oluşmuş mukoza hasarında epitel kalınlığını artırıp iyileşme süresini kısaltarak etkili olmaktadır.

Diyare

Kemoterapi verilen hastaların %20-40'ında ciddi düzeyde diyare görülebilir. Kemoterapilerin neden olduğu diyare mekanizmasında, yalnızca epitel yüzeyindeki hasar değil, bazı kemoterapötiklerin yol açtığı kolinerjik veya osmotik etki de diyare yapabilir. Kemoterapiye bağlı diyarede volüm eksikliği, renal yetmezlik ve elektrolit dengesizliği olabilir; bazen de yaşamı tehdit edecek kadar ağır sonuçlar görülebilir. Sitotoksik kemoterapilerin dışında hedefe yönelik tedavilerle de ciddi diyare olabilir. Kemoterapötik ajanlardan diyareye yol açanlar 5-fluorourasil (5-FU), metotreksat, irinotekan, taksanlar, monoklonal antikorlar, hormonal ajanlardır (22).

Akciğer kanserinde kullanılan kemoterapötik ajanlardan pemetreksat ile tedavide evre 1 veya 2 diyare oranı yaklaşık %10-15'tir. Hedefe yönelik tedavide kullanılan epidermal büyüme hormonu reseptörleri (EGFR) inhibitörleri erlotinib, gefitinib veya afatinib'de yaygın olarak diyare gelişir. Özellikle afatinible tedavi olan hastalarda

%90'ın üzerinde görülür, %15'ten azında ise ciddi diyare olur. EGFR inhibitörleriyle oluşan diyare, tipik olarak loperamidle kolaylıkla tedavi edilir. Ancak bazı hastalarda doz azaltımına gidilmesi veya tedaviye ara verilmesi gerekebilir (23). Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) tirozin kinaz inhibitörü olan krizotinib ve seritinible de diyare yaygındır (24). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) reseptör inhibitörlerinin hepsinde diyare önemli bir yan etkidir, %30-79 oranında görülür (en fazla vandetanib ile) (25).

Diyarede Tedavi Yaklaşımı

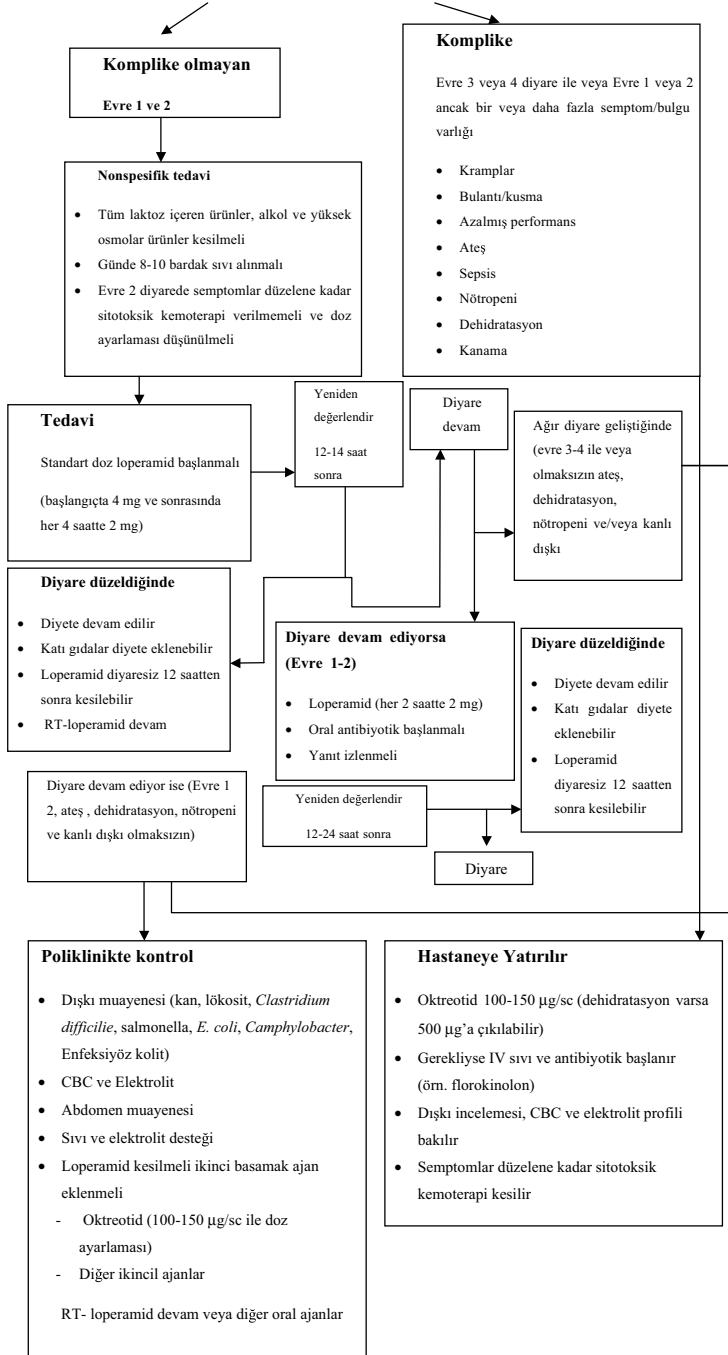
Kemoterapiyle ilişkili diyare değerlendirilirken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta diyarenin derecesinin belirlenmesidir (**Tablo 3**) (26). **Şekil 1**'de kemoterapiyle ilişkili diyarede tedavi algoritması yer almaktadır (27). Diyare tedavisinde hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik yaklaşımlar bulunmaktadır. Başlangıçta diyareyi artıran her türlü yiyeceğin kısıtlanması ile sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması gerekmektedir. Tedavi sırasında mukozal hasar nedeniyle gelişen laktoz eksikliği için süt içeren besinler mutlaka sorgulanmalıdır. Tedavide esas amaç diyare hacmini azaltmak ve dehidratasyonu tedavi etmektir. Eğer semptomlar devam ederse ve hasta nötroopenik ise antibiyotik kullanmak gerekir.

Diyarede yüksek doz *loperamid* (*lopermid*) ve *difenoksilat/atropin* (*lomotil*) önerilmektedir. *Loperamid* analjezik olmayan barsak düz kaslarını etkileyerek barsak motilitesini azaltır. 4 mg dozda başlanıp, her iki saatte bir 2 mg kullanılır. *Loperamid*'e ve *lomotil*e dirençli hastalarda *oktreotid* (*Sandostatin*) kullanılabilir. Bu ajan serotonin, vazoaaktif intestinal peptid ve gastrin gibi Gİ kanal hormonlarını inhibe ederek, barsaktan geçiş zamanını uzatır, elektrolitlerin emilimini artırır, mezenter kan akımını ve sıvı-elektrolit sekresyonunu azaltarak etki gösterir. Önerilen doz ise günde 3 kez 100-150 mg/sc'dir ancak yanıt alınamayan olgularda 2500 mg'a kadar çıkılabilir.

Tablo 3: Diyare Değerlendirme Dereceleri

Yan etki	Diyare
Evre 1	< 4 defekasyon/gün; Hafif
Evre 2	4-6 defekasyon /gün veya gece; Orta
Evre 3	>7 defekasyon/gün veya inkontinans; Ağır
Evre 4	Yaşamı tehdit eden yoğun bakım gerektiren durumlar
Evre 5	Ölüm

Kemoterapiyle ilişkili diyare tedavisi



Şekil 1:

Loperamid'e dirençli hastalarda *budesonid* veya *kodein* türevleri de kullanılabilir. Yan etkileri nedeniyle antikolinerjik ilaçlar önerilmez, ancak şiddetli krampları olan hastalarda yararı olabilir (28-30).

Konstipasyon

Konstipasyon, defekasyon sıklığının azalması (haftada 3'ten az barsak hareketi) ve eşlik eden rahatsızlık hissi ile ekstra güç gerektirmesidir. Kanser hastalarında kabızlık görülme oranı oldukça yüksektir. Kanser hastalarında kabızlık doğrudan kanserle ilişkili faktörlere bağlı olarak gelişebileceği gibi, tedaviyle ilişkili faktörlere de bağlı olabilir (31). Patogenezindeki mekanizma tam olarak bilinmemektedir ama genellikle kemoterapötiklerin yan etkileri veya antiemetikler, opioidler, antidepresanlar, alüminyum veya kalsiyum içeren antasidler gibi kanserin neden olduğu semptomları kontrol etmede kullanılan ilaçlar konstipasyona neden olur. Malignitenin seyri veya tedavisi sırasında gelişen elektrolit bozuklukları, örneğin hiperkalsemi, hiponatremi, hipokalemi ve üremi konstipasyon gelişmesine yol açabilir (32,33). Dehidratasyon önemli bir kabızlık nedenidir ve yeterince sıvı alınması kabızlığın hem önlenmesini hem de tedavisini sağlar. Kabızlığa yol açabilecek ilaçlar kullanılmaktaysa, beraberinde yeterli dozda laksatifler verilmelidir (**Tablo 4**) (34).

Tedavide besin düzenlenmesi, fiziksel aktivitenin artırılması, hacimsel laksatifler, osmatik laksatifler (polietilen glikol, laktuloz, magnezyum hidroksit, sitrat ve sodyum sülfat tuzları) veya uyarıcı laksatifler (aloe, sena gibi) ve barsak geçiş zamanını artıran prokinetik ajanlar (misoprostol, tegasorod) kullanılabilir. Neden hiperkalsemi ise hidrasyon sağlanmalı, diüretik ve bifosfonatlar; hipokalemiye bağlı ise potasyum preparatları, meyve ve sebze verilmelidir (33,34).

Ekstravazasyon

Damar içine uygulanan sıvı veya ilacın damar dışına çıkarak doku içine sızmasıyla ortaya çıkan doku yaralanması olarak tanımlanır (35). İnsidansı değişik yayınlarda %0,01 ile %7 arasında değişmektedir (36). Kemoterapi ilaçları, neden oldukları doku yaralanmalarına bağlı olarak vezikan, iritan, eksfoliant, enflamatuar ve nötral ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır (**Tablo 5**). Vezikan ilaçlar doku yaralanmasına ve nekroza, iritan ilaçlar ise doku nekrozu olmaksızın enjeksiyon alanında ya da ven boyunca ağrı, sertlik ve flebite yol açan ilaçlardır. Eksfoliant ajanlar doku hasarına daha az yol açarken enflamasyona ve deride soyulmaya neden olabilirler. Nötral ajanlar ise enflamasyon ve hasar oluşturmazlar (37).

Tablo 4: Yaygın Kullanılan Laksatif İlaçlar

Laksatif	Dozu	Ek notlar
Kitle artırıcı Metilselüloz Psyllium Polikarbofil Kepek	Türkiye’de yok Türkiye’de yok Türkiye’de yok 30-60 g (x3) toz	
Yumuşatıcı Laksatifler A. Kaydırıcılar Mineral yağı (sıvı vazelin) (sokol 200 ml) Gliserin Sıvı bitkisel yağ B. Nemlendiriciler Dokuzat sodyum Dokuzat kalsiyum (Türkiye’de yok)	15-54 ml/yatmadan önce 3 g içeren suppozituar Türkiye’de yok Türkiye’de yok Türkiye’de yok	Sıvı vazelin, vit A, D, E ve K eksikliği, anal kaşınıtı ve lipid pnömonisi (aspirasyondan kaçınılmalı), parafinomaya neden olabilir
Osmotik Laksatif-Purgatifler • Laktuloz • Sorbitol (libalaks lavman, kansilak) • Polietilen glikol • Magnezyum sülfat, sodyum sülfat, magnezyum sitrat	(Duphalac 10-25 ml/gün, osmolak 1-2 ölçek/gün, Laevolac 2x15 ml, Lactulac 2x15 ml) 15-30 ml (x2) 300 ml/gün	Sodyum tuzları konjestif kalp yetmezliğinde ve hipertansiyonda, Mg ve K tuzları böbrek yetmezliğinde kontrendikedir
Stimülan Laksatif-Purgatifler • Bisakodil • Hint yağı • Senna (senozid A ve B) (Sinameki, pursenid)	5-10 mg /gün 4-60 ml/gün 15-30 mg/ gün	Etki yeri kalın barsaktır. Abdominal ağrı, bulantı, kusma, akut cerrahi abdomen tıkanmalarında, akut hepatitte kontrendikedir. İlaç alınmadan 1 saat önce ve sonra antiasitler ve süt alınmamalı Senozid’ler şeker hastalarında dikkatli kullanılmalı, elektrolit kaybı, atonik kolona neden olabilir
Prokinetik Metoklopromid		

Ekstravazasyon tanısı genellikle klinik olarak lokal ağrı, yanma hissi, şişlik, kızarıklık ve enjektörle çekildiğinde kanın gelmemesiyle konur. Ekstravazasyonda başlangıçta lokal ağrı, sıcaklık artışı, şişlik, infüzyon alanında kızarıklık, yanma ve eritem ile damar boyunca hassasiyet ve kaşınma vardır. İki-üç gün içinde kızarıklık, ağrı, endürasyon, kuruma, soyulma veya bül oluşumu olabilir. Küçük volümdeki ekstra-

Tablo 5: Sitotoksik Ajanlar ve Sınıflama

Vesikanlar	Eksfoliant	İrritanlar	Enflamatuvar	Nötral
Paklitaksel	Sisplatin	Karboplatin	Etoposid fosfat	Gemsitabin
Vinorelbin	Dosataksel	Etoposid	Pemetreksed	Bleomisin
Mitomisin	Doksorubisin	İrinotekan	Florourasil	Siklofosfamid
Doksorubisin	Topotekan	Bortezomib	Metotreksat	İfosfamid
Vinkristin		Teniposid	Raltitrexed	Kladribin
Epurubisin				Fludarabin
Vindesin				Asparaginaz
Vinblastin				İnterferonlar
Streptozosin				Rituksimab
Treosulfan				Transtuzumab
				İnterlökin 2

vazasyonlarda semptomlar birkaç haftada kaybolurken, fazla miktarda olanlarda cilt ülserasyonu ve nekroz gelişebilmekte ve nekroz fasya, tendon ve periostiuma kadar uzanabilmektedir. Bazen ilaçlar doğru uygulansa bile ekstremitelere benzer lokal reaksiyona neden olabilirler. Ekstravaze olmayan reaksiyonlarda kanül alanında ve ilaç uygulanan ven boyunca kızarıklık, ürtiker ve lokal kaşıntı olabilir. Akciğer kanse-
rinde kullanılan kemoterapötik ilaçlardan sisplatin lokal doku reaksiyonu yapar ama
gemitabin, sisplatin ve vinorelbin kimyasal flebite neden olurlar. Kimyasal flebit,
sıklıkla tromboz veya venin sklerozunu izleyen venin enflamasyonudur. Kanül ala-
nında şişlik ve ağrı ven boyunca kramplara yol açar (36).

Tedavi

Etkilenen ekstremitenin yükseltilmesi ve sıcak veya soğuk uygulamayı içeren non-farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Ayrıca sodyum tiyosülfat solüsyonu ve di-
metil sülfoksit (DMSO) ekstremitelerde antidot olarak önerilmektedir (Tablo 6)
(36,38).

Ekstremitelerde geliştiğinde:

1. İlaç uygulaması hemen durdurulmalıdır.
2. Ekstremitelerde takip formu kullanılarak bulgular değerlendirilmeli, işlemin yapıldığı tarih ve saat, venöz girişim türü ve yeri, ilacın uygulanma tekniği, ekstremitelere uğrayan ilacın yaklaşık miktarı, hastadaki belirtiler ve odağın görüntüsü kayıt edilmelidir.
3. Kateter yerinden oynatılmadan başka bir enjektörle ilaç 20 ml kadar aspire

Tablo 6: Sitotoksik İlaç Ekstravazasyonlarında Önerilen Tedavi Rejimleri

İLAÇ	TEDAVİ	UYGULAMA YOLU	SIKLIĞI	SÜRESİ
• Vinka alkaloidleri (Vinblastin, Vinkristin, Vinorelbin) • Epidofilotoksinler (örn. Etoposid)	Sıcak uygulama	Topikal	Günde 4 kez 15-20 dak	24-48 saat
	Hiyaluronidaz	Subkutan	Tek uygulama: her biri 0,2 ml olan 5 ayrı enjeksiyon ile ekstravaze alana subkutan uygulanır	
Antrasiklinler (örn. Doksorubusin)	Soğuk uygulama	Topikal	15 dak aralıklarla 30-60 dakika	
	Deksrazoksan	Ekstravazasyon alanından uzaktaki bir büyük venden 1-2 saatte	1000 mg/m ² 6 saat içinde, 1000 mg/m ² sonraki 24 saat ve 500 mg/m ² sonraki 48 saat	
	DMSO	Topikal	Deksrazoksan 6 saat içinde başlanmamışsa her 8 saatte bir steril gazlı bez ile %50 DMSO ekstravazasyon alanına uygulanır, hava almasına izin verilir, kapatılmaz	7 gün
Mitomisin	Soğuk uygulama	Topikal	Günde 4 kez 15-20 dakika kadar	24 saat
	DMSO	Topikal	8 saatte bir steril gazlı bezle %50 DMSO ekstravazasyon alanına uygulanır, hava almasına izin verilir, kapatılmaz	7 gün
Taksanlar (Dosetaksel, Paklitaksel)	Soğuk uygulama	Topikal	Günde 4 kez 15-20 dk kadar	
	Hiyaluronidaz	Subkutan	Her biri 0,2 ml olan 5 ayrı enjeksiyon total 1 ml (150 birim) sc olarak ekstravazasyon alanına bir kez uygulanır	

Tablo 6: devamı

İLAÇ	TEDAVİ	UYGULAMA YOLU	SIKLIĞI	SÜRESİ
Sisplatin Karboplatin Dakarbazin	Soğuk uygulama	Topikal	Sodyum tiyosülfat antidotu uygulanmasını izleyen 6-12 saat içinde	6-12 saat
	Sodyum tiyosülfat	Subkutan	Tek doz	
İfosfamid	Hiyaluronidaz	Subkutan	Her biri 0,2 ml olan 5 ayrı enjeksiyon, total 1 ml (150 birim) sc olarak ekstrevasasyon alanına bir kez uygulanır	
Diğer Ajanlar	Soğuk uygulama	Topikal	En az 4 kez 15-20 dk	24 saat

edilmeli, aspire edilen miktar kayıt edilmelidir. Verilen ilacın antidotu varsa IV olarak ya da ekstrevasasyon bölgesine, saat yönünde hareket ederek subkutan olarak verilmelidir.

4. Kateter basınç yapılmadan, dikkatle çıkarılmalıdır.
5. Tedavide kullanılan ilaca göre girişim yapılmalıdır (Bkz. **Tablo 6**).
6. Ekstrevasasyon alanı immobilize edilmelidir. Söz konusu olan yer kolsa kalp seviyesi üzerine çıkacak şekilde yükseltilerek, mümkünse 48 saat bu pozisyonda durması sağlanmalı ve bu pozisyon 2-4 saatte bir kontrol edilmelidir.
7. Ekstrevasasyon santral yoldan (santral venöz kateter-SVK) uygulama sırasında gelişmişse,
 - a. İlaç hemen durdurulmalı ve SVK bölgesi tanı için incelenmelidir.
 - b. Port kateter varsa port iğnesinin yerleştirilme durumu incelenmelidir.
 - c. Sızan ilaç bölgeden hemen aspire edilmeli, antidotu varsa aşırı basınçtan kaçınılarak, SVK bölgesine, IV yolla gerekli miktarda verilmelidir.
 - d. Hastanın implante portu varsa antidot damla damla uygulanmalıdır.
8. Hasarlı alanda ağrıyı azaltmak için sistemik analjezikler ve/veya lokal ağrı kesici ilaçlar (krem, sprey vb.) uygulanabilir.
9. Etkilenen ekstremitenin motor fonksiyonu ve dolaşımı izlenmelidir.
10. Hastanın cesaretlendirilmesi tedavinin sürdürülebilmesi için önemlidir.
11. Yirmi dört saat içinde kızarıklık ve flebit ortaya çıkarsa cerrahi konsültasyon istenmelidir (nekrotik dokuların çıkarılmasında eksizyon, debridman ve deri grefti uygulanabilir).

12. Eğer cilt açıksa, bül varsa veya nekrotize ise iyileşene kadar her 12 saatte bir silver sulfadiazin (Silverdin) uygulanabilir.
13. Gereğinde yara bakımı yapılarak bölge enfeksiyondan korunmalıdır.
14. Gereğinde hasta plastik cerrahiye yönlendirilmelidir.

Trombositopeni

Trombosit sayısının $150.000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesidir. Kemoterapiye bağlı trombositopeni miyelosüpresif tedavinin sık görülen hematolojik toksitesidir. Ciddi trombositopeni sadece spontan hemoraji ile yaşamı tehdit eden kanamalara neden olmaz, aynı zamanda tedavinin ertelenmesine veya sonlandırılmasına da yol açabilir.

Kanserli Hastada Trombositopeni Nedenleri

Azalmış trombosit yapımı

- Kemoterapi
- Radyoterapi
- Kemik iliğinin tümörle infiltrasyonu
- Kemoterapi dışı ilaçlar

Artmış trombosit yıkımı

- Dissemine intravasküler koagülasyon
- İdiyopatik trombositopenik purpuraya benzer tablo
- İlaçlar

Anormal trombosit dağılımı

- Hipersplenizm

Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ altına düştüğünde kanama olasılığı vardır, 20.000 'in altına düştüğünde ise spontan kanama olasılığı bulunur. Peteşi, ekimoz ve hematoma önemli klinik bulgulardır. Ancak intrakraniyal kanamalar, trombositopenide mortalite nedeni olabilecek, en korkulan klinik durumdur. Bu nedenle intrakraniyal kanamayı gösterebilen nörolojik bulgulardan baş ağrısı, konfüzyon ve letarjinin acilen değerlendirilmesi gerekir. **Tablo 7'**de trombosit düzeylerine göre yapılabilecek girişimler özetlenmektedir.

- Kemoterapiye bağlı trombositopeni çoğunlukla bir haftada düzelir.
- İmmün kökenli olmayan ağır trombositopenilerde trombosit sayısı çok azaldığında ya da kanama durumunda trombosit transfüzyonu yapılabilir.

Tablo 7: Trombosit Düzeyleri ve Girişimler

Trombosit düzeyi	Girişimler
150.000-400.000/mm ³	Normal
<100.000/mm ³	Hafif kanama riski, kemoterapi azaltılabilir veya ertelenebilir
<50.000/mm ³	Orta derecede kanama riski, koruyucu önlemler alınır
<20.000/mm ³	Hastaneye yatırılması veya evde desteklenmesi gerekir
<10.000/mm ³	Gastrointestinal ya da serebral kanama riski, yakın izlem Trombosit transfüzyonu

- Trombosit sayısı 5000-10.000/mm³'ün altında olan asemptomatik olgularda transfüzyon yapılmalıdır. Kanama riski bulunan olgularda bu sınır 20.000/mm³'tür.
- Bir ünite aferez trombosit süspansiyonu 60-70 kg ağırlığında bir erişkin hasta da trombosit sayısını ortalama 30-50x10⁹/mm³ artırır.
- Trombosit süspansiyonları servislerde bekletilmez, kullanımdan önce istek yapılmalı ve yarım saat içinde takılmalıdır (39,40).

KAYNAKLAR

1. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:400.
2. Sausville EA, Longo DL. Principles of cancer treatment. In Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw Hill Medical;2008; 514-33.
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995-2025.
4. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
5. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100:1995. .
6. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T, Amadori S, de Fabritiis P. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92:222-231
7. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh AS-J, Kefe DMK. Chemotherapy-Induced Mucositis: The Role of Gastrointestinal Microflora and Mucins in the Luminal Environment. *J Support Oncol* 2007;5:259-267

8. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. On behalf of the ESMO guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 21(supplement 5):261-265.
9. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820.
10. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012; 17:135.
11. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol* 2011; 47:441.
12. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiology, chemotherapy and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head and Neck*. 2004;1: 77-84.
13. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v3.pdf (Accessed on March 08, 2011).
14. AU Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, McCabe MG, Meyer S, Khalid T SO. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2011 Apr 13;(4):CD000978. doi: 10.1002/14651858.CD000978.pub5
15. Lalla, V, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2014;120:1453–61.
16. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009; 27:127.
17. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109:322.
18. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2011; 19:1069.
19. van der Lelie H, Thomas BL, van Oers RH, et al. Effect of locally applied GM-CSF on oral mucositis after stem cell transplantation: a prospective placebo-controlled double-blind study. *Ann Hematol* 2001; 80:150.
20. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, et al. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3:483.
21. Stringer AM, Gibson RJ, Bowen JM, Logan RM, Yeoh AS-J, Kefe DMK. Chemotherapy-Induced Mucositis: The Role of Gastrointestinal Microflora and Mucins in the Luminal Environment. *J Support Oncol* 2007;5:259-267
22. Gibson RJ, Kefe DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 890-900
23. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327
24. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 370:1189-1197, 2014
25. Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor(VEGF) inhibitors. *EJC Suppl*.2013;11(2):172-191.

26. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Available at:* http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf (Accessed October 22, 2013).
27. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918.
28. Leonard B. Saltz, MD J Understanding and Managing Chemotherapy-Induced Diarrhea Support Oncol 2003;1:35–46
29. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:148.
30. Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Hübel K, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2013; 24:1189.
31. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylhaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358:2332.
32. Gibson RJ, Kefe DMK. Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 890-900.
33. Solomon R, Cherny NI. Constipation and Diarrhea in Patients with Cancer. *Cancer J*. 2006; 12: 355-364.
34. Kayaalp SO. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 13. Basım, s. 1423-1453, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2012.
35. Fischer D, Knobf M, Durivage H. *The Cancer Chemotherapy Handbook*, Mosby, 1997. p.514.
36. Fidalgo PAJ, Fabregat GL, Cervantes A, et al. Management of chemotherapy extravasation: ESMO EONS clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 7): 167-173.
37. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14:26-30
38. Polovich M, Whitford JM, Olsen M. *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice*, 3rd ed, Oncology Nursing Society, Pittsburgh, PA, 2009. Section V: Immediate Complications of cytotoxic therapy, p.105.
39. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *J Thromb Haemost* 2009;7: 911-918.
40. Hitron A, Steinke D, Sutphin S, et al. Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors. *J Oncol Pharm Pract*, 2011; 17(4): 312-319.